MONOGRAPHIE

GLUCAGON

Glucagon pour injection, source ADNr

1 mg de glucagon par fiole

Poudre stérile lyophilisée et solvant

Agent hyperglycémiant

© Eli Lilly Canada Inc.
3650 Danforth Avenue
Toronto (Ontario)
M1N 2E8
1-888-545-5972

www.lilly.ca

Date d'approbation :
9 juillet 2012

N[o] de contrôle : 139332

Table des matières

GLUCAGON
Glucagon pour injection, source ADNr

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Produit	Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Glucagon	Voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse	Poudre lyophilisée/1 mg de glucagon par fiole	Chaque fiole de glucagon contient 49,0 mg de lactose. La seringue de solvant contient 1 mL de 1,2 % de glycérine. *Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.*

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes :
Traitement de l'hypoglycémie :
GLUCAGON (glucagon pour injection, source ADNr) est indiqué dans le traitement d'urgence des hypoglycémies graves chez les patients traités par l'insuline lorsque la perte de conscience empêche de donner des hydrates de carbone par voie orale. Les hypoglycémies graves devraient être traitées par du glucose intraveineux si possible.

Aide au diagnostic :
GLUCAGON est indiqué comme aide au diagnostic dans les examens radiologiques de l'estomac, du duodénum, de l'intestin grêle et du côlon lorsqu'une motilité intestinale restreinte est jugée utile.

Gériatrie (> 60 ans) :
Les personnes âgées traitées par l'insuline ou un hypoglycémiant oral peuvent aussi être des candidates pour recevoir GLUCAGON, car elles souffrent aussi de non-perception de l'hypoglycémie due au processus de vieillissement.

Pédiatrie (< 18 ans) :
Traitement de l'hypoglycémie
Selon les données, l'emploi de GLUCAGON chez les enfants est sûr et efficace.

Aide au diagnostic :
Il n'existe pas de données; l'efficacité du glucagon chez les enfants n'a pas été établie.

CONTRE-INDICATIONS

GLUCAGON (glucagon pour injection, source ADNr) est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à ce produit ou de phéochromocytome.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
GLUCAGON (glucagon pour injection, source ADNr) ne doit être administré que si le patient est sans connaissance ou non réactif et qu'il ne peut pas prendre du glucose par voie orale. Le patient répond normalement dans les 10 minutes suivant l'injection intramusculaire. Si le patient ne répond pas dans les 10 minutes qui suivent l'injection, il faut lui faire une injection intraveineuse de glucose dès qu'une voie d'abord i.v. peut être établie. **Étant donné que le glucagon n'est pas ou est très peu efficace en présence d'inanition, d'insuffisance surrénale ou d'hypoglycémie chronique, du glucose par injection intraveineuse doit être administré pour le traitement de l'hypoglycémie dans ces cas.**

Généralités

GLUCAGON (glucagon pour injection, source ADNr) n'est utile dans le traitement de l'hypoglycémie que si les réserves hépatiques de glycogène sont suffisantes.

Comme le glucagon n'entraîne pas une augmentation aussi importante de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 1 que chez les patients atteints de diabète de type 2 stable, il faut administrer un complément glucidique le plus rapidement possible, en particulier aux enfants et aux adolescents.

GLUCAGON (glucagon pour injection, source ADNr) doit être administré avec prudence en cas d'antécédents évocateurs d'insulinome ou de phéochromocytome, ou les deux.

Insulinome :
En cas d'insulinome, l'administration intraveineuse du glucagon entraîne une hausse de la glycémie au départ, mais peut également stimuler la sécrétion d'insuline par l'insulinome, entraînant une hypoglycémie. Si une hypoglycémie survient après l'administration de glucagon, on doit administrer du glucose par voie orale ou intraveineuse, ou par gavage, selon ce qui est le plus approprié.

Phéochromocytome :
Le glucagon exogène stimule la sécrétion de catécholamines. En présence d'un phéochromocytome, le glucagon peut stimuler la sécrétion de catécholamines par la tumeur, ce qui se traduit par une augmentation soudaine et marquée de la pression artérielle. Si cela se produit, 5 à 10 mg de mésylate de phentolamine peuvent être administrés par voie intraveineuse pour tenter de rétablir la pression artérielle.

Carcinogenèse et mutagenèse

Étant donné que le glucagon est habituellement administré en une seule dose et que sa demi-vie est très courte, aucune étude de carcinogénicité n'a été menée. Une série d'études sur la mutagenèse indiquent que le glucagon n'est pas mutagène.

Des études sur la reproduction menées sur des rats à des doses allant jusqu'à 2 mg/kg de glucagon administrés deux fois par jour (jusqu'à 120 fois la dose chez l'humain) n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité (voir TOXICOLOGIE).

Effets cardiovasculaires

À des concentrations élevées, le glucagon exerce des effets inotropes et chronotropes positifs, et pourrait donc provoquer une tachycardie et des réactions hypertensives aiguës (voir CONTRE-INDICATIONS).

Éducation du patient

GLUCAGON et les trousses de GLUCAGON étant conçus pour être utilisés dans les situations d'urgence où le niveau de stress est susceptible d'être élevé, il est impératif que les trousses soient faciles à trouver et à utiliser.

Des instructions précises sur l'utilisation de GLUCAGON doivent être données aux patients courant un plus grand risque de non-perception de l'hypoglycémie, notamment les personnes âgées. Des instructions précises concernant la reconstitution et l'utilisation doivent également être fournies avec le produit ou les trousses.

Sensibilité/résistance

Des réactions allergiques généralisées, y compris urticaire, détresse respiratoire et hypotension, ont été signalées chez des patients ayant reçu le glucagon.

Populations particulières

Patients atteints de diabète de type 2 :
L'utilisation du glucagon chez un patient atteint de diabète de type 2 doit être privilégiée chez ceux dont la maladie est chronique qui suivent une insulinothérapie intensive. Les patients atteints d'un diabète de type 2 avancé présentent une baisse des hormones de contre-régulation semblable à celle observée chez les patients atteints du diabète de type 1.

Emploi chez les femmes enceintes :
Des études de reproduction n'ont pas été menées avec le glucagon de source ADN recombiné. Toutefois, des études chez des rats ont été menées avec le glucagon de source animale à des doses allant jusqu'à 2 mg/kg b.i.d. (soit jusqu'à 120 fois la dose humaine). Elles n'ont révélé aucun effet nocif pour le fœtus. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a cependant été menée chez la femme enceinte. Étant donné que les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse humaine, ce médicament ne doit être administré à une femme enceinte que si

des hydrates de carbone par voie orale ne peuvent être administrés.

Emploi chez les femmes qui allaitent :
On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain.

Pédiatrie (< 18 ans) :
Pour le traitement de l'hypoglycémie : Il a été signalé que l'emploi du glucagon chez les enfants est sûr et efficace.

Comme aide au diagnostic : L'efficacité du glucagon chez les enfants n'a pas été établie.

Gériatrie (> 60 ans) :
Les personnes âgées traitées par l'insuline ou un hypoglycémiant oral peuvent aussi être des candidates pour recevoir le glucagon, car elles souffrent aussi de non-perception de l'hypoglycémie due au processus de vieillissement.

Emploi avec l'alcool :
L'alcool peut inhiber la gluconéogenèse hépatique et l'alcoolisme chronique peut épuiser les réserves de glycogène du foie. Par conséquent, le glucagon peut être moins efficace en présence d'ingestion massive ou chronique d'alcool.

Surveillance et examens de laboratoire

En cas de réaction hypoglycémique, on devrait mesurer les glycémies jusqu'à la disparition des symptômes.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables graves sont très rares, bien que nausées, vomissements et hypokaliémie puissent survenir à l'occasion. Des réactions allergiques généralisées, y compris urticaire, détresse respiratoire et hypotension, ont été signalées chez des patients qui avaient reçu du glucagon (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Si le patient ne réagit pas à l'administration de GLUCAGON, du glucose doit être administré par voie intraveineuse.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés à ceux observés lors des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables liés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et en calculer les taux approximatifs.

Des effets indésirables ont été signalés dans le cadre de deux essais cliniques « H3F-LC-GFAA:

Comparison of Pharmacokinetic Parameters of Recombinant and Animal-Sourced Glucagon After IV, IM, and SC Injection " et " H3F-MC-GFAB: Safety and Immunogenicity of Recombinant DNA Glucagon in Comparison with Animal-Sourced Glucagon » (voir ESSAIS CLINIQUES).

Effets indésirables courants du médicament au cours des essais cliniques

Pour un résumé des effets indésirables signalés le plus souvent (> 1 % des sujets) au cours des essais GFAA et GFAB, voir les tableaux 1 et 2.

Tableau 1 : GFAA : Incidence des effets indésirables liés au traitement survenus chez les patients traités par le glucagon de source animale SC (traitement A), le rGlucagon SC à pH de 2,8 (traitement B), le rGlucagon SC à pH de 2,0 (traitement C), le glucagon de source animale IM (traitement D), le rGlucagon IM à pH de 2,8 (traitement E) et le rGlucagon IM à pH de 2,0 (traitement F)

Nombre de patients signalant l'effet indésirable **N = 29***						
Système organique/effet indésirable	Traitement A	Traitement B	Traitement C	Traitement D	Traitement E	Traitement F
Système nerveux						
Maux de tête	--	1	1	1	1	--
Étourdissements	3	--	1	--	1	--
Appareil digestif						
Nausées*	3	1	3	1	1	--
Vomissements	--	--	1	--	--	--
Peau et annexes						
Pâleur	--	--	1	--	--	

-- Pas de rapport d'effet indésirable pour ce traitement.
* N représente le nombre de patients inscrits et ayant été traités dans la partie II de l'essai GFAA.

Tableau 2 : GFAB : Incidence des effets indésirables liés au traitement survenus chez les patients traités par le rGlucagon et glucagon de source animale dans l'essai GFAB

Pourcentage de patients ayant signalé l'effet		
Système organique/effet indésirable	rGlucagon (N = 50)*	Glucagon de source animale (N = 25)*
Système nerveux		
Maux de tête	22	32
Confusion	2	--
Étourdissements	24	28
Nervosité	2	4
Syncope	2	4
Appareil digestif		
Nausées	30	28
Vomissements	16	8
Sécheresse de la bouche	2	--
Diarrhée	2	--
Dyspepsie	2	--
Déformation du goût	2	--
Peau et annexes		

Pourcentage de patients ayant signalé l'effet		
Système organique/effet indésirable	rGlucagon (N = 50)*	Glucagon de source animale (N = 25)*
Prurit	2	--
Éruptions cutanées	2	--
Transpiration	2	4
Organisme entier		
Asthénie	6	12
Dorsalgie	--	4
Douleur abdominale	2	--
Douleur	2	--
Soif	2	4
Appareil respiratoire		
Pharyngite	2	--
Appareil cardiovasculaire		
Vasodilatation	6	20
Palpitation	--	8

-- Pas de rapport d'effet indésirable pour ce traitement.
* N représente le nombre de patients inscrits dans chaque groupe de traitement.

Résultats hématologiques et de chimie clinique anormaux

Aucun résultat anormal aux analyses hématologiques et biologiques n'a été attribué au traitement par GLUCAGON.

Effets indésirables postcommercialisation

Un sondage de pharmacovigilance est présenté ci-dessous, il inclut les effets indésirables signalés spontanément. GLUCAGON cause très peu d'effets indésirables sauf des nausées et des vomissements à l'occasion qui peuvent également être provoqués par l'hypoglycémie. Des réactions allergiques généralisées ont également été signalées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tableau 3 : Effets indésirables signalés après la commercialisation

Système organique	Incidence	Effet indésirable
Troubles gastro-intestinaux	Très rarement < 1/10 000	Nausées Vomissements
Troubles du système immunitaire	Très rarement < 1/10 000	Réactions allergiques (y compris urticaire, détresse respiratoire et hypotension)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

On ne connaît pas d'interactions entre GLUCAGON et d'autres médicaments lorsqu'il est administré à un patient diabétique.

La documentation publiée fait état des interactions suivantes :

Insuline : Effets antagonistes du glucagon.

Indométhacine : Le glucagon peut perdre sa capacité à augmenter la glycémie ou, paradoxalement, peut même produire une hypoglycémie.

Warfarine : Le glucagon peut augmenter l'effet anticoagulant de la warfarine.

Quand l'hypoglycémie est induite par l'alcool, on n'observe pas l'augmentation habituelle de la glycémie après l'administration du glucagon.

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction médicamenteuse n'a été démontrée lors d'études *in vitro* ou sur des animaux.

Sulfonylurées : Il n'est pas généralement recommandé d'administrer le glucagon aux patients prenant une sulfonylurée. Les caractéristiques pharmacocinétiques des sulfonylurées font en sorte qu'elles restent longtemps dans l'organisme, ce qui peut causer une hypoglycémie importante et prolongée. Le traitement privilégié d'une hypoglycémie grave chez les patients sous sulfonylurée est l'injection i.v. d'un bolus de glucose suivie d'une perfusion i.v. continue jusqu'à la disparition des effets de la sulfonylurée.

Interactions médicament-aliments

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-plantes médicinales

Les interactions avec des médicaments à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions avec les examens de laboratoire

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

Interactions médicament-mode de vie

Les effets du médicament sur le mode de vie n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

GLUCAGON (glucagon pour injection, source ADNr) doit être reconstitué avec le solvant qui l'accompagne selon les directives détaillées données dans le *mode d'emploi deGLUCAGON*.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Traitement de l'hypoglycémie :
Le solvant n'est fourni que pour la préparation de GLUCAGON pour administration parentérale intermittente et ne doit être utilisé qu'à cette fin.

GLUCAGON doit être reconstitué avec le solvant qui l'accompagne selon les directives détaillées données dans le *mode d'emploi de GLUCAGON*.

GLUCAGON doit être utilisé immédiatement après la reconstitution. **Jeter toute solution non utilisée.**

Mode d'emploi de GLUCAGON :
1. Dissoudre le GLUCAGON lyophilisé dans le solvant qui l'accompagne.
2. On ne doit pas utiliser GLUCAGON à des concentrations supérieures à 1 mg/mL (1 unité/mL).
3. On ne doit pas utiliser les solutions de GLUCAGON à moins qu'elles ne soient claires et de la consistance de l'eau.
4. Pour les adultes et les enfants de plus de 20 kg, injecter 1 mg (1 unité) de glucagon par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.
5. Pour les enfants de moins de 20 kg, injecter 0,5 mg (0,5 unité) de glucagon ou une dose équivalant à 20 à 30 µg/kg.
6. En général, le patient reprend connaissance en 15 minutes. S'il tarde à réagir, il n'est pas contre-indiqué de renouveler la dose de GLUCAGON 1 ou 2 fois. Toutefois, étant donné les effets cérébraux nuisibles d'une hypoglycémie et selon la durée et la profondeur du coma, le médecin doit envisager de faire une injection parentérale de glucose.
7. Il faut faire une injection intraveineuse de glucose si le patient ne réagit pas à l'injection de GLUCAGON.
8. Lorsque le patient reprend connaissance, on doit lui donner des hydrates de carbone pour reconstituer sa réserve de glycogène hépatique et prévenir une hypoglycémie secondaire.

Conseils à la famille -- Il est recommandé au patient et à sa famille de se familiariser avec la méthode de préparation de GLUCAGON pour injection expliquée dans les renseignements pour les patients du dépliant de conditionnement avant la survenue d'une situation d'urgence. On y explique qu'il faut administrer 1 mg (1 unité) aux adultes et, si le médecin le recommande, la moitié de cette dose (0,5 mg, soit 0,5 unité) aux enfants de moins de 20 kg.

Aide au diagnostic :
Dissoudre le GLUCAGON lyophilisé avec le solvant fourni. On ne doit pas utiliser GLUCAGON à des concentrations supérieures à 1 mg/mL (1 unité/mL).

Le tableau qui suit indique les doses de GLUCAGON qu'il faut administrer pour obtenir un relâchement de l'estomac, du duodénum et de l'intestin grêle en fonction du début et de la durée de l'effet nécessaires pour l'examen. Comme l'estomac est moins sensible à l'effet du glucagon, on recommande des doses de 0,5 mg (0,5 unité) par voie intraveineuse ou de 2 mg (2 unités) par voie intramusculaire.

Pour l'examen d du côlon, on recommande d'administrer une dose de 2 mg (2 unités) par voie intramusculaire environ 10 minutes avant le début de l'examen. Le relâchement de l'intestin et la réduction de l'inconfort du patient permettront au radiologue d'obtenir de meilleurs résultats.

Dose	Voie d'administration	Délai d'action	Durée d'action approximative
0,25 à 0,5 mg*	I.V.	1 minute	9 à 17 minutes
1 mg*	I.M.	8 à 10 minutes	12 à 27 minutes
2 mg*, ¥	I.V.	1 minute	22 à 25 minutes
2 mg*, ¥	I.M.	4 à 7 minutes	21 à 32 minutes

[¥]Les doses de 2 mg (2 unités) s'accompagnent plus fréquemment de nausées et de vomissements que les doses plus faibles.
*1 mg égale 1 unité

Administration

Pour les adultes et les enfants de plus de 20 kg, injecter 1 mg (1 unité) de glucagon par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

Pour les enfants de moins de 20 kg, injecter 0,5 mg (0,5 unité) de glucagon ou une dose équivalant à 20 à 30 µg/kg.

Glucagon doit être reconstitué avec le solvant qui l'accompagne selon les directives détaillées données dans le mode d'emploi de GLUCAGON.

SURDOSAGE

Signes et symptômes :
GLUCAGON (glucagon pour injection, source ADNr) est bien toléré en règle générale. En cas de surdosage, une toxicité grave serait peu probable, mais parmi les symptômes qui pourraient survenir, on note les nausées, les vomissements, l'hypotonie gastrique et la diarrhée.

L'administration intraveineuse du glucagon a des effets inotropes et chronotropes positifs. Une élévation transitoire de la pression artérielle et du rythme cardiaque peut se produire après l'administration du glucagon. Les patients sous ß-bloquants peuvent présenter des élévations plus importantes de ces deux valeurs. Cette élévation n'est que transitoire en raison de la courte demi-vie du glucagon. Un traitement de l'élévation de la pression artérielle et du rythme cardiaque peut être nécessaire en cas de phéochromocytome ou de coronaropathie.

Les chercheurs ont signalé un effet inotrope positif lorsque des doses élevées de glucagon ont été administrées à des patients présentant un trouble cardiaque. Des doses de 0,5 à 16 mg/h en perfusion continue pendant 5 à 166 heures ont été administrées à ces patients, soit des doses totales de 25 à 996 mg. Un enfant de 21 mois a reçu environ 8,25 mg en 165 heures. Les effets secondaires observés comprenaient : nausées, vomissements et baisse des concentrations sériques de potassium. Les concentrations sériques de potassium ont pu être ramenées dans les limites de la normale grâce à l'administration de suppléments de potassium.

La dose intraveineuse létale médiane du glucagon est d’environ 300 mg/kg chez la souris et de 38,6 mg/kg chez le rat.

Étant donné que le glucagon est un polypeptide, il serait rapidement dégradé dans le tractus gastro-intestinal s’il était ingéré accidentellement.

Traitement :
Dans la prise en charge du surdosage, il faut envisager la possibilité de la prise de nombreux médicaments, d'interactions médicamenteuses et de paramètres pharmacocinétiques inhabituels.

Le traitement d'un surdosage est essentiellement symptomatique en raison de la demi-vie extrêmement courte du glucagon et de sa dégradation et de son excrétion rapides. On visera surtout à maîtriser les nausées, les vomissements et l'hypokaliémie éventuelle.

En cas de hausse marquée de la pression artérielle, il a été démontré que 5 à 10 mg de phentolamine sont efficaces pour abaisser la pression pendant la courte période de temps où ce contrôle serait nécessaire.

On n'a pas démontré l'efficacité thérapeutique des mesures suivantes en cas de surdosage avec le glucagon : diurèse forcée, dialyse péritonéale, hémodialyse ou hémoperfusion au charbon. Il est peu probable que ces mesures soient indiquées.

Tous les résultats mentionnés ci-dessus ont été obtenus avec le glucagon de source animale plutôt qu’avec le glucagon de source ADN recombiné. Étant donné que la structure du glucagon de source ADN recombiné est identique à celle du glucagon de source animale, les résultats des études sur le glucagon de source animale sont applicables au glucagon de source ADN recombiné.

Pour le traitement d’une surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison régional.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

GLUCAGON (glucagon pour injection, source ADNr) est une hormone polypeptidique de source ADN recombiné qui est identique au glucagon humain et qui a la même structure moléculaire que le glucagon de source animale. Le glucagon élève la glycémie en stimulant la conversion du glycogène en glucose dans le foie. Son administration par voie parentérale entraîne un relâchement des muscles lisses de l'estomac, du duodénum, de l'intestin grêle et du côlon.

Pharmacodynamie :

Dans une étude portant sur 29 volontaires en bonne santé, une dose sous-cutanée de 1 mg de glucagon a entraîné une concentration de pointe moyenne de glucose de 136 mg/dL (7,55 mmol/L) 30 minutes après l’injection chez les 25 patients évaluables. De même, 26 minutes après l’injection intramusculaire, la concentration de pointe moyenne était de 138 mg/dL (7,66 mmol/L). Aucune différence dans l’activité glucodynamique n’a été observée entre le glucagon de source animale et celui de source ADN recombiné après les injections sous-cutanée et intramusculaire.

Pharmacocinétique :

Le glucagon a été étudié chez des volontaires adultes après administration intramusculaire, sous-cutanée ou intraveineuse. L'administration intraveineuse du glucagon a montré que la pharmacocinétique était proportionnelle à la dose entre 0,25 et 2,0 mg. Les calculs pour une dose de 1 mg ont montré un faible volume de distribution (moyenne 0,25 L/kg) et une clairance modérée (moyenne 13,5 mL/min/kg). La demi-vie allait de 8 à 18 minutes.

Des concentrations plasmatiques maximales de 7,9 ng/mL ont été atteintes environ 20 minutes après l'administration sous-cutanée et des concentrations plasmatiques maximales de 6,9 ng/mL ont été atteintes environ 13 minutes après l'injection intramusculaire.

Le glucagon subit une dégradation considérable dans le foie, les reins et le plasma. L'excrétion urinaire du glucagon intact n'a pas été mesurée.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Ne pas utiliser après la date de péremption.

Avant la reconstitution :
Avant la reconstitution, on peut conserver les fioles de GLUCAGON et les Hyporets pré-remplis de solvant à une température ambiante contrôlée (15 °C à 30 °C).

Solutions reconstituées :
GLUCAGON doit être reconstitué avec le solvant qui l'accompagne selon les directives détaillées données dans le *mode d'emploi de GLUCAGON*.

GLUCAGON doit être utilisé immédiatement après la reconstitution. **Jeter toute solution non utilisée.**

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

GLUCAGON (glucagon pour injection, source ADNr) sous forme lyophilisée accompagné de solvant est présenté comme suit :

Trousse GLUCAGON contenant :
VL7529 - Fiole, GLUCAGON, 1 mg (1,0 unité) de glucagon pour injection, source ADNr, avec 49,0 mg de lactose et HY7530 - Hyporet pré-rempli, solvant, 1 mL contient 1,2 % de glycérine.

Composition
Chaque fiole de GLUCAGON contient 1 mg (1 unité) de glucagon et 49 mg de lactose. La seringue de solvant contient 1 mL de 1,2 % de glycérine. De l'acide chlorhydrique a été ajouté en cours de fabrication pour ajuster le pH.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

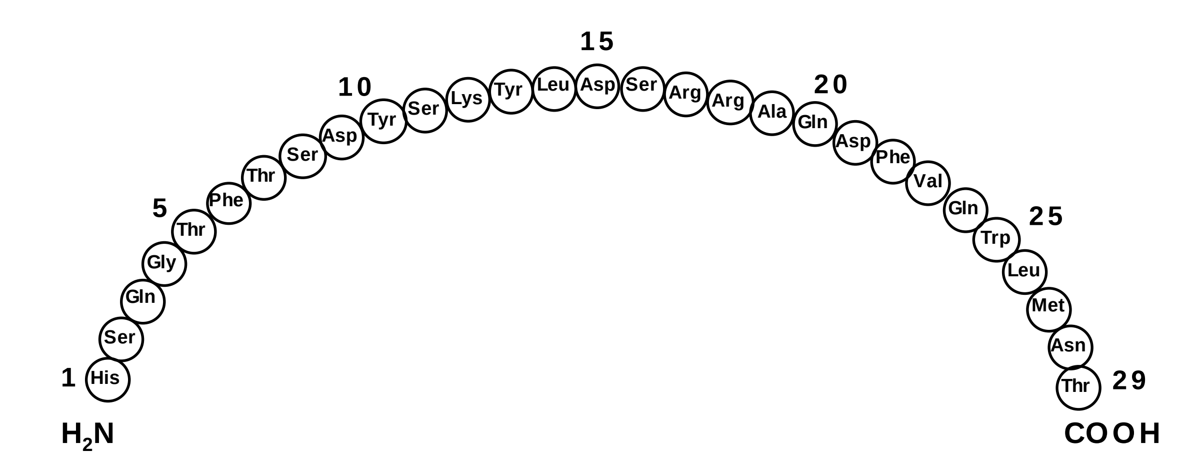
GLUCAGON (glucagon pour injection, source ADNr) est une hormone polypeptidique qui est identique au glucagon humain. Elle élève la glycémie et entraîne un relâchement des muscles lisses du tractus gastro-intestinal. Le glucagon est synthétisé par une souche spéciale non pathogène de laboratoire *d'Escherichia coli* transformée génétiquement par insertion du gène codant pour le glucagon.

Dénomination commune INN/USAN : glucagon

Formule moléculaire : $C_{153}H_{225}N_{43}O_{49}S$.

Poids moléculaire : 3 483

Structure : Glucagon est un polypeptide à chaîne unique formé de 29 résidus d'acides aminés. Sa structure est donnée ci-après.



Description : Le glucagon est une poudre allant du blanc à blanc cassé relativement insoluble dans l'eau, mais soluble à un pH inférieur à 3 ou supérieur à 9,5.

ESSAIS CLINIQUES

Les deux études de base suivantes ont été menées chez des volontaires en bonne santé afin d'établir une équivalence clinique entre le rGlucagon et le glucagon de source animale :

- H3F-LC-GFAA : *Comparaison des paramètres pharmacocinétiques du glucagon de source ADN recombiné et de source animale après une injection intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée.*
- H3F-MC-GFAB : *Innocuité et immunogénicité du glucagon de source ADN recombiné par rapport au glucagon de source animale*

Le principal objectif de l'étude H3F-LC-GFAA était d'établir la bioéquivalence du glucagon de source ADN recombiné (rGlucagon) reconstitué avec un solvant à deux pH différents (2,0 et 2,8) et du glucagon de source animale (aGlucagon) (solvant ayant un pH de 2,8) après des injections sous-cutanées et intramusculaires. Les objectifs secondaires étaient de comparer les profils d'innocuité du rGlucagon et du aGlucagon et de déterminer la relation dose-réponse et les paramètres glucodynamiques et pharmacocinétiques du rGlucagon après l'administration intraveineuse.

L'étude était divisée en deux parties. La première partie était une étude randomisée, ouverte, croisée comportant 4 blocs aléatoires complets portant sur l'administration intraveineuse de diverses doses de rGlucagon (solvant ayant un pH de 2,8). La deuxième partie était une étude randomisée, ouverte, croisée comportant 6 traitements, visant à évaluer la bioéquivalence du aGlucagon (solvant ayant un pH de 2,8) et du rGlucagon reconstitué avec un solvant à deux pH différents (2,0 et 2,8) administrés par voies sous-cutanée et intramusculaire. Les deux parties ont été menées de façon parallèle, les groupes d'étude ayant été inscrits séparément. Aucune des deux parties n'a été menée en insu.

Au cours de la première partie, 12 volontaires en bonne santé ont reçu 4 doses différentes de rGlucagon (0,25, 0,5, 1,0 et 2,0 mg). Au cours de la deuxième partie, 29 volontaires en bonne santé de sexe masculin et féminin ont reçu 6 traitements, comportant tous une dose unique de 1 mg. Dans les deux parties, des échantillons de sang ont été recueillis sur une période de 4 heures suivant l'injection de chaque traitement et ont été analysés pour déterminer les taux de glucagon plasmatique immunoréactif et la glycémie. Il y a eu un intervalle de 7 à 10 jours entre chacun des traitements.

Partie I (détermination de la dose IV) :

Pharmacodynamie

Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives pour ce qui est des effets sur la glycémie chez les patients ayant reçu des doses de rGlucagon variant de 0,25 à 2,0 mg, ce qui indique que l'effet glucodynamique maximal a été obtenu avec la plus faible dose. La glycémie maximale moyenne variait de 129 à 136 mg/dL (7,16 à 7,55 mmol/L) et a été atteinte dans les 22 minutes suivant l'administration du bolus intraveineux. Chez la plupart des sujets, la glycémie est revenue à la valeur de départ dans l'heure suivant l'injection de rGlucagon.

Pharmacocinétique

L'administration intraveineuse de rGlucagon (solvant ayant un pH de 2,8) a révélé que les doses de 0,25 à 2,0 mg étaient proportionnelles sur le plan pharmacocinétique. Les concentrations plasmatiques de glucagon ont rapidement atteint leur maximum, soit dans les 3 minutes suivant l'administration du bolus intraveineux. L'élimination a également été rapide, la demi-vie d'élimination moyenne ayant été de 8 à 18 minutes.

Partie II (détermination des bioéquivalences sous-cutanée et intramusculaire) :

Pharmacodynamie

Des comparaisons des traitements sous-cutanées ont montré une équivalence glucodynamique

pour ce qui est des glycémies maximales et des excursions absolues maximales. Le rGlucagon (solvant ayant un pH de 2,8) et le aGlucagon ont été équivalents au plan glucodynamique pour ce qui est de l'aire sous la courbe (ASC) de la glycémie en fonction du temps. L'administration sous-cutanée de 1 mg de rGlucagon (solvant ayant un pH de 2,0) a eu l'effet global le plus marqué sur la glycémie.

Toutes les injections intramusculaires ont également été équivalentes au plan glucodynamique pour ce qui est de la C_{max} du glucose sanguin et des excursions absolues maximales du glucose. Le glucagon de source animale a été équivalent du point de vue glucodynamique aux deux préparations de source ADN recombiné, d'après l'ASC de la glycémie.

Pharmacocinétique

Des comparaisons pharmacocinétiques des administrations sous-cutanées ont montré que tous les traitements respectaient les critères de bioéquivalence standard pour ce qui est de l'ASC, sauf pour ce qui est de la C_{max} du glucagon plasmatique. La C_{max} du glucagon plasmatique après l'administration de rGlucagon (solvant ayant un pH de 2,8) était légèrement plus élevée que la C_{max} après l'administration du glucagon de source animale, tandis que la C_{max} après l'administration de rGlucagon (solvant ayant un pH de 2,0) était légèrement plus basse.

Après l'administration intramusculaire, les deux préparations de glucagon de source ADN recombiné étaient bioéquivalentes au glucagon de source animale pour ce qui est de la C_{max} et de l'ASC du glucagon.

Dans l'Étude GFAB, l'administration de 1 mg de rGlucagon (pH = 2,0) a donné lieu à des profils d'évolution de la glycémie en fonction du temps comparables à ceux obtenus avec 1 mg de glucagon de source animale. Il n'y a pas eu de différences significatives des effets pharmacodynamiques des deux types de glucagon pour ce qui est de la C_{max} du glucose sanguin, du délai d'obtention de la glycémie maximale, de l'ASC, de l'excursion positive maximale, de l'excursion négative maximale, du délai d'atteinte de l'excursion positive maximale, du délai d'atteinte de l'excursion négative maximale ou de l'ASC_{ex}. Toutes ces données prises dans leur ensemble indiquent que la capacité du rGlucagon à accroître la glycémie des volontaires en bonne santé après une injection intramusculaire est indistinguable de celle du glucagon de source animale.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Généralités

La physiologie et la pharmacologie du glucagon ont été largement caractérisées et examinées dans de nombreux traités et articles. L'effet principal de cette hormone est d'élever la glycémie en stimulant la glycogénolyse et la gluconéogenèse.

Le glucagon de source animale commercial est produit par un processus d'extraction à partir des glandes pancréatiques de bœuf et de porc, suivi d'un degré élevé de purification. Le glucagon de source ADN recombiné (rGlucagon) est quant à lui synthétisé par une souche spéciale non pathogène de laboratoire d'*Escherichia coli* transformée génétiquement par insertion du gène

codant pour le glucagon. Les références à glucagon se rapportent aux deux produits tandis que les références à rGlucagon ne se rapportent qu’au glucagon de source ADN recombiné pour injection.

Au moyen d'un cathétérisme de la veine hépatique, on a démontré que les injections de glucagon entraînaient une nette augmentation du glucose libéré par le foie chez l'homme. On a aussi démontré que le glucagon fait passer la phosphorylase du foie d'un état inactif à un état actif. Cette réaction limite le taux de conversion du glycogène du foie en glucose. La phosphorylase du muscle n'est pas modifiée par le glucagon, qui agit seulement sur le glycogène du foie. L'intensité de la réaction hyperglycémiante au glucagon semble être liée aux réserves du foie en glycogène.

Le rôle physiologique complet du glucagon dans le métabolisme des hydrates de carbone n'a pas été clairement établi. Bien que les chercheurs s'entendent pour reconnaître que le glucagon agit comme un facteur hyperglycémiant glycogénolytique dans le foie, ils ne sont pas d'accord sur le rôle du glucagon dans l’augmentation de l'utilisation périphérique du glycogène.

On n'a pas découvert de stimulus spécifique pour la sécrétion de glucagon par le pancréas, mais d'après certaines données expérimentales, il est possible que l'hormone de croissance de l'hypophyse stimule la sécrétion de glucagon.

Contrairement à l'adrénaline (qui, elle aussi, entraîne une augmentation de la phosphorylase active du foie), le glucagon n'entraîne pas la transformation du glycogène des muscles en lactate ni en pyruvate.

Certains agents qui bloquent l'adrénaline ne bloquent pas l'action glycogénolytique du glucagon. Le glucagon a des effets inotropes et chronotropes positifs sur les cœurs isolés et peut entraîner une chute de la pression artérielle chez les chiens et les chats anesthésiés recevant une injection intraveineuse rapide du produit.

Après avoir constaté que le glucagon inhibait la contraction de la faim, l'appétit, le taux de pepsinogène sanguin et la sécrétion d’acide gastrique à jeun, on a également remarqué que la sécrétion acide induite par la production d'histamine qui accompagne la prise d'aliments se trouvait aussi nettement réduite par le glucagon.

Le glucagon retarde la vidange gastrique chez l'homme et entraîne l'hypotonicité du duodénum chez les sujets en bonne santé.

Comme la cholécystokinine, la gastrine, la céruléine et la sécrétine, le glucagon entraîne une sécrétion biliaire et le relâchement du sphincter du cholédoque. Il agit de façon opposée sur la sécrétion gastrique et pancréatique. Il agit comme la sécrétine sur l'inhibition de la sécrétion acide et la motilité intestinale, mais de façon contraire sur le pancréas et la vésicule biliaire.

Des études *in vivo* et *in vitro* sur l'intestin grêle de chats suggèrent que le glucagon agit directement sur le muscle lisse de l'intestin par un mécanisme semblable à celui des agents ß-adrénergiques.

Préclinique :

Les effets glucodynamiques et pharmacocinétiques du glucagon recombiné ont été étudiés chez des rats CD et des chiens beagles après administration intraveineuse quotidienne pendant 4 semaines. Des doses de 0, 0,2, 1,0 ou 5,0 mg de rGlucagon/kg ont été administrées aux rats tandis que les chiens ont reçu des doses de 0, 1,0 ou 5,0 mg de rGlucagon/kg ou 5,0 mg/kg de glucagon de source animale. Étant donné que cette étude était conçue pour évaluer la toxicité du rGlucagon, le temps d'échantillonnage d'environ 24 heures après l'administration n'était pas optimal pour définir la réponse glucodynamique chez les rats. Pourtant, il y avait des différences dans les glycémies par rapport aux rats témoins dans les échantillons recueillis après 4 semaines de traitement. Les glycémies étaient plus élevées chez les rats (mâles) qui avaient reçu 1,0 ou 5,0 mg/kg que chez les rates qui avaient reçu les mêmes doses.

Chez les chiens, aucun effet du traitement n'a été observé sauf une modification du profil temporel des glycémies. Cinq minutes après l'administration, les glycémies avaient augmenté de 2 à 3 fois par rapport aux concentrations de glucose avant l'administration. Elles sont revenues aux valeurs de départ après environ 2 heures.

Une étude multidose sur le rGlucagon a été menée sur des chiens beagles. Les chiens ont reçu des doses quotidiennes de 0, 0,02, 0,06 ou 0,2 mg de rGlucagon/kg (groupes de traitement 00, 01, 02 et 03, respectivement) par voie sous-cutanée pendant 2 semaines. Les conclusions suivantes ont été tirées des analyses pharmacodynamiques et statistiques. Premièrement, la réponse glucodynamique à une injection sous-cutanée de glucagon est rapide et de courte durée. Chez la plupart des chiens, les concentrations sériques maximales de glucose ont été atteintes 10 à 20 minutes après l'injection sous-cutanée. Chez les chiens mâles, les concentrations sériques de glucose tendaient à revenir aux valeurs de départ après environ 1 heure. Chez les chiennes par contre, les concentrations ont été maintenues pendant une plus longue période. Dans le groupe de traitement 03 (0,20 mg de rGlucagon/kg), les glycémies étaient élevées pendant au moins 2 heures après l'injection sous-cutanée du rGlucagon. Deuxièmement, il y avait une différence entre les sexes quant aux aires sous la courbe (ASC) et aux excursions glycémiques absolues maximales (EAM) avec une réponse très marquée chez les chiennes. Troisièmement, une différence temporelle a été observée dans les ASC et les EAM avec une plus grande réponse chez les deux sexes après l'administration quotidienne pendant 13 jours. Quatrièmement, les données pour une dose unique ont démontré une réponse en fonction de la dose. Finalement, une réponse saturable possible mesurée par les EAM peut être obtenue par l'administration du rGlucagon.

Une autre étude a été menée chez des chiens beagles mâles afin de comparer les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (glucodynamiques) pour le glucagon de source animale et le rGlucagon et l'effet du pH du solvant (2,0 par rapport à 2,8) et de déterminer si les effets d'une dose répétée sont observés lorsque 2 doses uniques de glucagon sont administrées par voie sous-cutanée à 7 jours d'intervalle. Après l'administration d'une dose de 0,2 mg/kg de rGlucagon, l'exposition systémique a été évaluée en mesurant les concentrations plasmatiques de glucagon immunoréactif (pharmacocinétique) et les concentrations sériques de glucose (pharmacodynamique). Conformément à l'étude précédente, les réponses pharmacodynamiques chez les chiens étaient très variables relativement aux ASC et aux EAM. Les concentrations sériques maximales de glucose ont été atteintes rapidement après l'administration sous-cutanée de rGlucagon. Dans tous les groupes de traitement sauf un, les concentrations maximales de glucose

ont été atteintes en 0,25 heure avec une moyenne globale de 0,27 heure. La concentration maximale globale moyenne de glucose de 180,6 mg/dL (10,03 mmol/L) était environ le double de la concentration au départ. Les concentrations de glucose sont revenues aux valeurs de départ environ 3 heures après l'administration de la dose. Les différences quant à la source du glucagon (source animale ou ADN recombiné) et au pH du solvant n'ont pas entraîné de différences statistiquement significatives des paramètres glucodynamiques que sont les valeurs de l'EAM et de l'ASC_{ex}. Toutefois, un effet de la dose répétée a été observé pour l'ASC_{ex} indiquant une réponse glucodynamique plus importante le jour 7 du traitement que le jour 0.

Autres propriétés pharmacologiques du glucagon :

Comme cela est indiqué dans le tableau ci-dessous, le glucagon possède un certain nombre d'autres propriétés pharmacologiques en plus de son effet principal sur le glucose sanguin. Ces propriétés peuvent être liées directement ou indirectement à l'effet glucodynamique sur le glucose. Selon des expériences limitées comparant les effets glucodynamiques, les autres propriétés pharmacologiques du rGlucagon devraient être équivalentes à celles du glucagon de source animale.

Autres propriétés pharmacologiques du glucagon :

Propriété	Référence
Effets inotropes et chronotropes sur le cœur	Farah 1983
Effet diurétique sur le rein	Kolanowski 1983
Effet spasmolytique sur le tractus gastro-intestinal	Diamant et Picazo 1983
Inhibition de la sécrétion d'acide gastrique	Lin *et al*. 1973
Inhibition de la contraction des parois des voies digestives causées par la faim et l'appétit	Stunkard *et al*. 1955; Penick and Hinkle 1957
Inhibition de la sécrétion pancréatique	Dyck *et al*. 1970
Inhibition de la motilité urétérale	Boyarsky et Labay 1969
Stimulation de la libération hépatique de bicarbonate	Jones *et al*. 1971
Propriétés anti-inflammatoires	Lefebvre 1983
Stimulation de la bronchodilatation	Lockey *et al*. 1969
Inhibition de l'érythropoïèse	Naets and Guns 1980
Effet antitumorogénique	Lefebvre 1983
Augmentation de la densité osseuse	Lefebvre 1983

Une étude a été conçue pour examiner les effets cardio-vasculaires du rGlucagon chez des beagles conscients étant donné les effets inotropes et chronotropes du glucagon.

Des doses sous-cutanées de 0, 0,02, 0,15 ou 1 mg de rGlucagon/kg ont été administrées à des beagles conscients afin d'étudier les effets cardio-vasculaires. Ces doses étaient supérieures aux doses thérapeutiques habituelles chez l'humain. Un schéma en carré latin double a été utilisé à 4 reprises à au moins 3 jours d'intervalle; 2 chiens par groupe ont été permutés au hasard dans les différents groupes thérapeutiques. La pression ventriculaire gauche, la pression artérielle systémique et la fréquence cardiaque ont été mesurées et des électrocardiogrammes ont été effectués pendant 4 heures après l'administration de la dose. La valeur de crête de la première dérivée de la pression ventriculaire gauche (dP/dt_{max}) a été calculée comme un indice de l'état inotrope ventriculaire gauche. Les pressions artérielles moyenne, systolique et diastolique, ainsi que la pression du pouls artériel ont été tirées du signal de la pression artérielle. La fréquence cardiaque et la pression diastolique ventriculaire gauche ont été obtenues à partir du signal de la pression ventriculaire. Les

électrocardiogrammes ont été examinés pour déceler des rythmes anormaux, des extrasystoles, des contractions ectopiques et afin de vérifier que la durée de l'onde primaire, et des intervalles P-R et Q-T étaient dans la limite des valeurs normales.

Le traitement par 0,02 mg de rGlucagon/kg n'a produit aucun changement cardio-vasculaire. Le traitement par 0,15 ou 1 mg de rGlucagon/kg a diminué la pression différentielle et la pression artérielle et augmenté la fréquence cardiaque. L'état inotrope ventriculaire gauche a augmenté et la pression télédiastolique ventriculaire gauche a diminué chez les animaux recevant 1 mg de rGlucagon/kg. Quelle que soit la dose, aucune anomalie de l'électrocardiogramme n'a été observée.

La diminution de la pression artérielle et l'augmentation de la fréquence cardiaque observées chez les chiens après l'administration de doses ≥ 0,15 mg de rGlucagon/kg étaient conformes aux changements signalés dans les publications médicales pour les chiens et les humains recevant du glucagon de source animale. Dans une autre étude de 2 semaines portant sur la toxicité subchronique chez les chiens, il n'y avait pas d'anomalies de l'électrocardiogramme ni d'effets indésirables sur le tissu cardiaque, bien qu'une légère augmentation de la fréquence cardiaque ait été observée après l'administration sous-cutanée de 0,2 mg/kg/jour. On ne pense pas que ces effets donnent lieu à un problème d'innocuité étant donné qu'ils ne sont survenus qu'à des doses relativement élevées et qu'ils n'étaient pas associés à des anomalies de l'électrocardiogramme. À titre comparatif, la dose humaine sous-cutanée habituelle est de 1 mg (moins de 0,015 mg/kg pour une personne de 70 kg).

La diminution de la pression artérielle et l'augmentation de la fréquence cardiaque observées après l'administration de doses supérieures à 0,02 mg de rGlucagon/kg étaient conformes aux changements signalés dans les publications médicales pour les chiens et les humains recevant du glucagon de source animale. Ces effets n'étaient pas considérés comme importants d'un point de vue toxicologique étant donné qu'ils ne sont survenus qu'à des doses relativement élevées et qu'ils n'étaient pas associés à des anomalies de l'ECG.

TOXICOLOGIE

Le glucagon de source animale commercial est produit par un processus d'extraction à partir des glandes pancréatiques de bœuf et de porc, suivi d'un degré élevé de purification. Le glucagon de source ADN recombiné (rGlucagon) est quant à lui synthétisé par une souche spéciale non pathogène de laboratoire d'*Escherichia coli* transformée génétiquement par insertion du gène codant pour le glucagon.

Toxicité aiguë :

Le glucagon a été administré par voie intraveineuse à des souris à jeun à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg. La dose létale médiane allait de 100 à 700 mg/kg. Les solutions de glucagon entreposées à température ambiante devenaient plus toxiques étant donné l'augmentation de la viscosité des solutions hautement concentrées utilisées. Des signes de toxicité sont apparus peu de temps après le traitement et comprenaient convulsions cloniques et prostration ainsi que ptosis, faiblesse des membres et hyperactivité.

Des chiens recevant 1 mg de glucagon (équivalant à 0,08 à 0,12 mg/kg) par voie intraveineuse 4 fois par jour pendant 2,5 jours n'ont montré aucun signe visible de toxicité ni indiqué de changement histologique. Un chien ayant reçu 8 injections intraveineuses de 0,2 mg/kg de glucagon, toutes les heures, n'a présenté aucun signe de toxicité. Chez un chien qui avait reçu 8 doses intraveineuses de 1 mg/kg toutes les heures, on a observé après la deuxième dose, des tremblements légers qui ont persisté tout au long du traitement. Ce chien a eu une diarrhée modérée et une augmentation temporaire (2 heures) de la glycémie ainsi qu'une diminution du potassium sérique, mais l'animal semblait normal le lendemain. Des études sur la toxicité aiguë chez les rats et les chiens n'ont révélé aucune interaction entre le glucagon et le bromure de propanthéline quand on administrait les deux composés à 15 minutes d'intervalle. Des rats ont reçu 0,8 mg/kg de glucagon par voie sous-cutanée, puis 12 mg/kg de bromure de propanthéline; un deuxième groupe de rats a reçu les mêmes doses, mais dans l'ordre inverse. Des chiens ont reçu 0,4 mg/kg de glucagon par voie intramusculaire, puis 6 mg/kg de bromure de propanthéline; d'autres ont reçu les mêmes doses, mais dans l'ordre inverse. Mydriase et irritation au point d'injection, les seules réactions observées, ont été attribuées au bromure de propanthéline.

La toxicité aiguë du rGlucagon a été étudiée chez des rats Fischer 344; les résumés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Études sur la toxicité aiguë du rGlucagon

Espèces, souche; n[bre]/sexe/groupe; âge	Dose (mg/kg); voie d'administration	Durée d'observation	Paramètres évalués	Observations
Rat, Fischer 344 5/sexe/groupe; 9-10 semaines	0, 20 Sous-cutanée	2 semaines	Mortalité; observations cliniques; poids corporel; pathologie clinique	Aucun décès ni signe de toxicité.
Rat, Fischer 344 5/sexe/groupe; 10-11 semaines	0, 20[a] Sous-cutanée	2 semaines	Mortalité; observations cliniques; poids corporel	Aucun décès ni signe de toxicité.
Rat, Fischer 344 5/sexe/groupe; 9-10 semaines	0, 20 Intraveineuse	2 semaines	Mortalité; observations cliniques; poids corporel; pathologie clinique	Aucun décès. Baisse de l'activité et ataxie à 20 mg/kg. Aucun effet sur le poids corporel ni de changements de la pathologie clinique.

Abréviations : n[bre] = nombre
[a] Le matériel utilisé était presque périmé.

Une dose unique de 20 mg/kg (10 mL/kg) a été administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée à 5 rats/sexe. Une autre étude par voie sous-cutanée a été menée avec du matériel qui avait été placé dans les fioles environ 18 mois auparavant. Dans chaque étude, tous les animaux ont survécu pendant la période d'observation de 2 semaines après le traitement. Aucun signe de toxicité n'a été observé dans l'une ou l'autre étude après l'administration par voie sous-cutanée de 20 mg de rGlucagon/kg. Toutefois, immédiatement après l'administration intraveineuse de 20 mg de rGlucagon/kg, on a observé une baisse de l'activité et une ataxie chez tous les animaux traités. Ces animaux sont revenus à leur état normal dans l'heure suivant l'administration et aucun autre signe

de toxicité n’a été observé.

Toxicité subaiguë :

Trente-sept chiens ont reçu des perfusions intraveineuses de soluté de dextrose à 5 % avec du glucagon, à raison de 1,8 à 19 mg/kg/jour, de façon continue pendant des périodes allant de 2 à 29 jours. La quantité de nourriture absorbée a diminué et tous les chiens ont perdu du poids, mais il n’y avait aucun autre signe évident de toxicité. Tous les chiens ont survécu et semblaient en bonne santé. La perfusion de glucagon était souvent suivie de tachycardie, mais le produit n'a entraîné aucun arrêt dans la conductivité ni augmentation de l'irritabilité du sujet et le rythme sinusal a été maintenu. Le nombre d'érythrocytes et de leucocytes n'a pas été modifié par le glucagon. Une diminution du nombre des plaquettes et une augmentation occasionnelle du taux de sédimentation ont été attribuées au processus de perfusion. Le calcium sérique a diminué de façon modérée et les protéines totales et l'azote uréique du sang ont baissé. Chez les chiens recevant le glucagon par perfusion intraveineuse, la phosphatase alcaline a augmenté fréquemment, mais de façon modérée et non grave. Aucun autre paramètre de chimie clinique (SGOT, créatinine phosphokinase, acides gras libres, électrolytes, bilirubine et LDH) ne semblait être modifié par le glucagon.

Toxicité subchronique

Des études d’une durée de 2 semaines avec administration quotidienne par voie sous-cutanée ont été menées chez des rats et des chiens (voir tableau ci-dessous).

Études sur la toxicité des doses répétées de rGlucagon

Espèces, souche; n^bre/sexe/groupe; âge	Dose (mg/kg); voie d’administration .	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Rat, Fischer 344 10/sexe/groupe; 6-7 semaines	0, 0,25, 1, 4 Sous-cutanée	2 semaines	Survie; observations cliniques; poids corporel; consommation d’aliments; examens ophtalmiques; concentrations plasmatiques; hématologie; valeurs biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie clinique et histopathologie.	Aucun effet indésirable n’a été observé à des doses quotidiennes de 0,25, 1 ou 4 mg/kg. Faibles augmentations du poids du foie liées au traitement et changements des paramètres hématologiques et des valeurs biologiques qui ne sont pas associés aux observations cliniques ou histopathologiques, mais sont conformes avec les effets pharmacologiques du glucagon.
Chien, Beagle 3/sexe/groupe; 10-16 mois	0, 0,02, 0,06, 0,2 Sous-cutanée	2 semaines	Survie; observations cliniques; poids corporel; consommation d’aliments; examens	Aucun effet indésirable n’a été observé à des doses quotidiennes de 0,02, 0,06 ou 0,2 mg/kg. Les changements liés à la pharmacologie du

ophtalmiques; ECG; glucodynamique; hématologie; valeurs biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie clinique et histopathologie	glucagon comprenaient : augmentation des taux sériques de glucose à toutes les doses, augmentation du rythme cardiaque à 0,2 mg/kg et légère augmentation du poids du foie chez les femelles accompagnée par une légère hypertrophie hépatocellulaire, mais pas de changements des valeurs biologiques.

Abréviations : n^{bre} = nombre; ECG = Électrocardiogramme.

En résumé, les effets observés lors des études de 2 semaines chez les rats et les chiens étaient considérés liés à la pharmacologie du glucagon. Ces effets comprenaient : augmentation des taux sériques de glucose et augmentations du poids du foie qui n'étaient pas accompagnées de changements histopathologiques indésirables. Eistrup et ses collaborateurs (1993) ont également signalé une augmentation du poids du foie chez les chiens et les rats à qui du glucagon a été administré quotidiennement par voie intraveineuse. L'augmentation du poids du foie suite à des doses élevées répétées de rGlucagon ne représente pas un risque important pour la santé des humains étant donné l'emploi peu fréquent du glucagon chez une personne donnée. D'autres changements prévus qui ont été observés chez les chiens étaient des selles molles et une augmentation du rythme cardiaque.

Action sur les myélocytes : Les taux d'érythrocytes étaient élevés chez plusieurs chiens, mais la morphologie cellulaire de la moelle osseuse restait normale et les numérations globulaires du sang périphérique n'étaient pas modifiées. Des examens histologiques des tissus ont habituellement révélé des thrombus et une vasculite au niveau des veines de perfusion et des petits vaisseaux pulmonaires, mais ces effets étaient fréquents chez les animaux témoins ayant reçu des perfusions; ces réactions ont donc été considérées comme étant liées à la présence prolongée d'une aiguille dans la veine. La seule observation histologique importante attribuée au glucagon a été la présence d'une embolie par des corps étrangers dans les petits vaisseaux pulmonaires de certains chiens. On a supposé que ces corps étrangers retrouvés en très petit nombre lors de l'examen de plusieurs sections pulmonaires étaient une forme microscopique de glucagon. La particule la plus grosse mesurait environ 75 sur 300 microns et n'entravait pas la lumière du vaisseau. Les vaisseaux restaient libres et les particules n'étaient pas fixées à la paroi des vaisseaux. Certaines particules étaient en voie de disparition par phagocytose active. Aucun signe n'indiquait une réponse physiologique grave et ni la respiration ni la circulation pulmonaire ne semblaient être atteintes.

Toxicité chronique

Des doses élevées de glucagon ont été administrées à des rats et à des lapins normaux chaque jour pendant 6 mois sans entraîner d'effets nocifs. On a noté une hyperglycémie et une glycosurie temporaires chez les chiens et les chats recevant des injections quotidiennes multiples ou des perfusions continues de glucagon à des doses allant jusqu'à 9 mg/kg, pendant des périodes allant jusqu'à 108 jours. On n'a remarqué aucun effet toxique ni aucune perte de poids.

Études sur le pouvoir mutagène

La présence possible d'impuretés mutagènes dans le rGlucagon a été testée à l'aide du test d'Ames, un test de mutation bactérienne (Tableau TX.3). Quatre souches de *Salmonella typhimurium* dépendante de l'histidine exogène (TA1535, TA1537, TA98 et TA100) et une souche d'*Escherichia coli* dépendante du tryptophane exogène (WP2uvrA) ont été exposées au rGlucagon soit en présence (dosage avec activation), soit en l'absence (dosage sans activation) d'une préparation de microsomes de foies de rats. Les tests ont été effectués sur des milieux sans histidine ou sans tryptophane; la croissance des colonies sur ces milieux indique habituellement un effet mutagène (réversion à une non-dépendance à l'histidine ou au tryptophane).

Tableau TX.3 : Études sur le pouvoir mutagène

Type d'étude	Type de cellule	Concentrations	Résultats
Mutation bactérienne (Test d'Ames) – sans activation métabolique	Souches de *Salmonella typhimurium* : TA1535, TA1537, TA98 et TA100; souche d'*Escherichia coli* : WP2uvrA	0,3125 – 5,0 mg/boîte de Petri	Négatifs
Mutation bactérienne (Test d'Ames) – avec activation métabolique	Souches de *Salmonella typhimurium* : TA1535, TA1537, TA98 et TA100; souche d'*Escherichia coli* : WP2uvrA	0,3125 – 5,0 mg/boîte de Petri	Négatifs[a]

[a] Un nombre accru de révertants a été observé, mais cela a été considéré comme étant dû à la libération d'histidine plutôt qu'au pouvoir mutagène.

Les tests avec le rGlucagon ont donné lieu à des augmentations des numérations sur plaque liées à la dose pour les souches TA98 et TA100 dans les analyses avec activation métabolique. On n'a pas observé de telles augmentations dans les analyses sans activation métabolique. Des échantillons représentatifs des colonies TA98 et TA100 traitées ont poussé lorsqu'ils ont été transférés dans un milieu sans histidine, ce qui indique que les organismes étaient de véritables révertants. Toutefois, le mécanisme de la réversion semblait lié à la production d'histidine par le rGlucagon et non à une impureté mutagène. Afin de s'assurer que les augmentations des numérations sur plaque n'étaient pas dues à une impureté mutagène, des tests d'Ames supplémentaires ont été effectués avec du rGlucagon qui avait subi une nouvelle purification par précipitation acide ou chromatographe en phase inverse. Cette purification n'a pas modifié la capacité du rGlucagon à augmenter les numérations sur plaque. Lorsque du matériel ayant subi une purification par dialyse a été testé, le perméat (contenant toutes les petites molécules) n'a pas augmenté les numérations sur plaque tandis que le rétentat (contenant le rGlucagon) a continué à augmenter les numérations sur plaque. Ces résultats indiquent qu'aucune impureté mutagène n'était présente dans la substance testée. Les augmentations des numérations sur plaque observées peuvent être expliquées par la libération d'histidine, qui est nécessaire à la croissance des souches TA98 et TA100, par le rGlucagon. La production par le rGlucagon d'histidine proportionnelle à la concentration, dans les conditions du test d'Ames avec activation métabolique, a été démontrée dans d'autres expériences. Les concentrations élevées de rGlucagon dans le test ont semblé fournir suffisamment d'histidine pour permettre la poursuite de la division cellulaire et la formation ultérieure de révertants spontanés. Par conséquent, on en a conclu que le rGlucagon n'était pas mutagène selon le test de mutation bactérienne d'Ames.

RÉFÉRENCES

1. Amatuzio DS, Grande F, Wada S. Effect of Glucagon on the Serum Lipids in Essential Hyperlipemia and in Hypercholesterolemia. *Metabolism* 1962;11:1240-1249.
2. Amos J, Wranne L. Hypoglycemia in childhood diabetes II: Effect of subcutaneous or intramuscular injection of different doses of glucagon. *Acta Pediatr Scand* 1988;77:548-553.
3. Arai Y, Elrick H, Witten RA. Glucagon Treatment of Insulin Reactions. *New Eng Jour of Med* 1958;258:476-480.
4. Bowsher R, Woodworth J, Wilke A, Smith W, Yordy R, Lynch R. 1997. Characterization of dose, gender, and temporal response differences for recombinant glucagon in dogs. IDF Abstract, *Diabetologia* 40(Suppl. 1):A240.
5. Boyarsky S, Labay P. 1969. Ureteral motility. *Ann Rev Med* 20:383-394.
6. Braun M, Parker M. The Use of Glucagon in the Termination of Therapeutic Insulin Coma. *The Amer Jour of Psychiatry* 1959;115:814-815.
7. Bryan HG, Whitehouse FW. Glucagon for Treatment of Insulin Hypoglycemia: Its Use in the Patient with Diabetes. *Amer Practitioner & Digest of Treatment* 1959;10:1326-1330.
8. Cameron AJ, Phillips SF, Summerskill WHJ. Comparison of Effects of Gastrin, Cholecystokinin-pancreozymin, Secretin, and Glucagon on Human Stomach Muscle in vitro. *Gastroenterol* 1970;59:539-545.
9. Carsen GM, Finby N. Hypotonic Duodeography with Glucagon. *Radiology* 1976;118:529-533.
10. Carson MJ, Koch R. Clinical studies with Glucagon in Children. *Journal of Pediatrics* 1955;47:161-170.
11. Chernish SM, Miller RE, Rosenak BD, Scholz NE. Effects of Glucagon on Size of Visualized Human Gallbladder Before or After a Fat Meal. *Gastroenterology* 1972;62:1218-1226.
12. Chernish SM, Miller RE, Rosenak BD, Scholz NE. Hypotonic Duodenography with the Use of Glucagon. *Gastroenterology* 1972; 63:392,398
13. Chernow B, Reed L, Geelhoed GW, Anderson M, Teich S, Meyerhoff J, Beardsley D, Lake CR, Holaday JW. 1986. Glucagon: endocrine effects and calcium involvement in cardiovascular actions in dogs. *Circ Shock* 19:393-407.
14. Condon JR. Glucagon in the Treatment of Paget's Disease of Bone. *British Med Jour* 1971;4:719-721.
15. Cornblath M, *et al*. Studies of carbohydrate metabolism in the newborn: Effect of glucagon on concentration of sugar in capillary blood of newborn infant. *Pediatrics* 1958;21:885-892.
16. Crockford PM, *et al*. Glucagon, A "Contaminant", Comes of Age. *CMAJ* 1971;105:963.
17. Diamant B, Picazo J. 1983. Spasmolytic action and clinical use of glucagon. In: Lefebvre PJ, editor. Glucagon II. New York: Springer-Verlag. p 611-634.
18. Dotevall G, Kock NG. The Effect of Glucagon on Intestinal Motility in Man. *Gastroenterol* 1963;45:364-367.
19. Dyck WP, Texter EC, Lasater JM, Hightower NC. Influence of Glucagon on Pancreatic Secretion in Man. *Gastroenterology* 1970;58:532-539.
20. Editorial: Glucagon in Congestive Heart Failure. *JAMA* 1968;206:1078.
21. Elrick H, *et al*. Effects of Glucagon on Renal Function in Man. *J Clin Endocrinol* 1958;18:813-824.
22. Eistrup C, Hjortkjaer RK, Pickersgill N, Virgo DM, Woolley APAH. 1993. Glucagon produced by recombinant DNA technology: repeated dose toxicity studies, intravenous administration to CD rats and beagle dogs for four weeks. *Pharmacol Toxicol* 73:103-108.

23. Etzwiler DD. Effect of Glucagon Hydrochloride on Hypoglycemia of Juvenile Diabetics. The *Jour of the Amer Med Assoc* 1963;183:795-797.
24. Gibbs, *et al*. Use of Glucagon to terminate insulin reactions in diabetic children. *Nebr Med J* 1958;43:56-57.
25. Farah AD. 1983. Glucagon and the heart. In: Lefebvre PJ, editor. Glucagon II. New York: Springer-Verlag. p 563-573.
26. Feczko PJ, Haggar AM, Halpert RD. A reappraisal of upper gastrointestinal response to low-dose glucagon. *CRC Crit Rev Diagn Imaging* 1985;23(4):377-412.
27. Gilsanz V, Oteyza CP, Jose L. Glucagon vs Anticholinergics in the Treatment of Acute Pancreatitis. *Arch Intern Med* 1978;138:535-538.
28. Glucagon and Pheochromocytoma. *Annals of Internal. Medicine*. EDITORIAL 1970;73:851-852.
29. Gohel VK, Dalinka MK, Coren GC. Hypotonic Examination of the Colon with Glucagon. *Rad* 1975;115:1-4.
30. Harned RK, Stelling CB, Williams S, Wolf GL. Glucagon and Barium Enema Examinations: A Controlled Clinical Trial. T*he Amer Jour of Roentgenol, Radium Therapy and Nuclear Medicine* 1976;126:981-984.
31. Haunz EA. Feigned Insulin Reactions in Diabetic Children Prevented by Glucagon. *Lancet* 1962;82:263-267.
32. Hall-Boyer K, Zaloga GP, Chernow B. Glucagon: Hormone or therapeutic agent? *Critical Care* Medicine 1984;7:584-589.
33. Helmer OM, Kirtley WR, Ridolfo AS. Clinical and Metabolic Changes Induced by Glucagon in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Lab and Clin Med* 1957;50:824.
34. Hug G. Glucagon Tolerance Test in Glycogen Storage Disease. *The Jour of Ped* 1962;60:545-549.
35. Jones RS, Geist RE, Hall AD. 1971. The choleretic effects of glucagon and secretin in the dog. *Gastroenterol* 60:64-68.
36. Kimball CP, Murlin JR. Aqueous Extracts of Pancreas: III. Some Precipitation Reactions of Insulin. *J Biol Chem* 1923;58:337-346.
37. Kirtley WR, Peck FB. Glucagon-The Hyperglycemic Glycogenolytic Factor. *The Journal of the Indiana State Med Assn* 1958;51:1302-1398.
38. Klein SW, Morch JE, Mahon WA. Cardiovascular Effects of Glucagon in Man. Canadian *Medical Assoc Jour* 1968;98:1161-1164.
39. Kolanowski J. 1983. Influence of glucagon on water and electrolyte metabolism. In: Lefebvre PJ, editor. Glucagon II. New York: Springer-Verlag. p 525-536.
40. Kreel L. Pharmaco-Radiology in Barium Examinations with Special Reference to Glucagon. *The Brit J of Rad* 1975;48:691-703.
41. Lawrence AM. Glucagon in Medicine: New Ideas for an Old Hormone. *Med Clin N Amer* 1970;54:183-190.
42. Lefebvre PJ. 1983. Miscellaneous pharmacologic effects of glucagon. In: Lefebvre PJ, editor. Glucagon II. New York: Springer-Verlag. p 667-672.
43. Linhart JW, Barold SS, Cohen LS, Hildner FJ, Samet P. Cardiovascular Effects of Glucagon in Man. *A J Cardiology* 1968;22:706-710.
44. Lin TM, Evans DC, Spray GF. 1973. Mechanism studies on gastric inhibition by glucagon: failure of KCl and adrenergic blocking agents to prevent its action. *Arch Int Pharmacodyn Therap* 202:314-324.
45. Lockey SD, Reed CE, Ouellette JJ. 1969. Bronchodilating effect of glucagon in asthma.

J Allerg 43:177-178.
46. Marks V. Glucagon in diagnosis and treatment of hypoglycemia. In: Lefèbvre PJ Eds. Glucagon II. Springer Verlag 1983:645-666.
47. Miller RE, Chernish SM, Rosenak BD, Rodda BE. Hypotonic Duodenography with Glucagon. *Rad* 1973;108:35-42.
48. Miller RE, Chernish SM, Skucas J, Rosenak BD, Rodda BE. Hypotonic Colon Examination with Glucagon. *Radiology* 1974;113:555-562.
49. Naets JP, Guns M. 1980. Inhibitory effect of glucagon on erythropoiesis. *Blood* 55:997-1002.
50. Necheles H, Sporn J, Walker L. Effect of Glucagon on Gastrointestinal Motility. *Am J Gastro* 1966;45:34-39.
51. Parmley WW, Glick G, Sonnenblick EH. 1968. Cardiovascular effects of glucagon in man. *N Engl J Med* 279:12-17.
52. Parmley WW, Sonnenblick EH. Editorial, A Role for Glucagon in Cardiac Therapy. *Am J Med Sc* 1969;258:224-229.
53. Pearson T. Glucagon as a Treatment of Severe Hypoglycemia: Safe and Efficacious but Underutilized. *The Diabetes Educator* 2008; 34: 128-134.
54. Penick SB, Hinkle LE Jr. 1957. Depression of food intake induced in healthy subjects by glucagon. *N Engl J Med* 96:518-520.
55. Poser H, Baier J. Comparative Pharmaco-Dynamic Colon Double Contrast Examination with Glucagon and Atropine. *Radiol Diagn* 1977;18:355-358.
56. Ratcliffe KM, Esophageal Foreign Bodies. *AFP* 1991;3:824-831.
57. Schmitt JK. Indomethacin and hypoglycemia. *Diabetes Care* 1987;10(6):790.
58. Sheps S, Maher FT. Histamine and Glucagon Tests in Diagnosis of Pheochromocytoma. *JAMA* 1968;205:79-83.
59. Shipp JC, Delcher HK, *et al*. Treatment of insulin hypoglycemia in diabetic campers. *Diabetes* 1964;13:645-648.
60. Sporn J, Necheles H. 1956. Effect of glucagon on gastrointestinal motility. *Am J Physiol* 187:634.
61. Staub A, Sinn L, Behrens OK. Purification and Crystallization of Hyperglycemic Glycogenolytic Factor (HGF). *Science* 1953;117:628-629.
62. Staub A, Sinn L, and Behrens OK. The Glucagon Content of Crystalline Insulin Preparation. *J Biol Chem* 1955;214:619-632.
63. Stunkard AJ, Van Itallie TB, Reis BB. 1955. The mechanism of satiety: effect of glucagon on gastric hunger contraction in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 89:258-261.
64. Taylor I, Duthie HL, Cumberland DC, Smallwood R. Glucagon and the Colon. *GUT* 1975;16:973-978.
65. Williams JF, Childress RH, Chip JN, and Border JF. Hemodynamic Effects of Glucagon in Patients with Heart Disease. *Circulation* 1969;XXXIX:38-47.
66. Weinstein RS. Recognition and Management of Poisoning with Beta-Adrenergic Blocking Agents. *Ann Emerg Med* 1984;13:1123-1131.
67. Zaritsky AL, Horowitz M, Chernow B. Glucagon antagonism of calcium channel blocker-induced myocardial dysfunction. *Critical Care Medicine* 1988;3:246-251.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

GLUCAGON
(Glucagon pour injection, source ADNr)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de GLUCAGON et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements se rapportant à GLUCAGON. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veuillez lire ce dépliant avant de commencer à prendre le médicament, même si vous l'avez déjà pris par le passé. Conservez ce dépliant avec le médicament, car vous pourriez avoir besoin de le relire.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Usage du médicament :

Avis : Le glucagon recombiné remplace le glucagon de source animale. La structure et l'activité du glucagon recombiné sont identiques à celles du glucagon de source animale.

GLUCAGON (glucagon pour injection, source ADNr) et la trousse de GLUCAGON sont utilisés pour le traitement d'urgence des hypoglycémies (perte de conscience due à une glycémie trop basse) graves chez les patients traités par l'insuline.

Les symptômes de l'hypoglycémie comprennent :

- transpiration
- étourdissements
- palpitations
- tremblements
- faim
- agitation
- picotements dans les mains, les pieds, les lèvres ou la langue
- vertige
- incapacité à se concentrer
- maux de tête
- somnolence
- troubles du sommeil
- anxiété
- vue brouillée
- troubles d'élocution
- humeur dépressive
- irritabilité
- comportement anormal
- mouvements instables
- changements de personnalité

Si le patient n'est pas traité, son état peut évoluer jusqu'à l'hypoglycémie grave qui peut comprendre :

- désorientation
- inconscience
- crises convulsives
- mort
- palpitation

En présence de ces symptômes, on doit donner immédiatement, plus d'une fois s'il le faut, des hydrates de carbone sous une forme quelconque (bonbons, jus d'orange, sirop de maïs, miel ou morceaux de sucre). Si l'état du patient ne s'améliore pas ou si l'on ne peut lui donner des hydrates de carbone, on doit lui donner GLUCAGON. L'administration du glucagon, substance naturelle produite par le pancréas, permet à l'organisme de produire le glucose sanguin nécessaire pour corriger une hypoglycémie. On peut par la suite donner des hydrates de carbone par voie orale. Les réactions hypoglycémiques graves sont ainsi évitées et le diabète est plus facile à contrôler. Les patients qui ne peuvent prendre de sucre par voie orale ou qui sont inconscients doivent recevoir une injection de GLUCAGON ou une injection de glucose par voie intraveineuse à un centre médical. *Le médecin doit être averti immédiatement de toute réaction hypoglycémique grave.*

GLUCAGON est un médicament d'urgence qui doit être utilisé uniquement sous la surveillance d'un médecin. Les personnes qui ont des contacts réguliers avec un patient diabétique doivent se familiariser avec l'utilisation appropriée de ce médicament avant qu'une urgence ne survienne.

Action du médicament :

GLUCAGON (glucagon pour injection, source ADNr) est un agent hyperglycémiant qui élève la glycémie. Il agit sur le glycogène hépatique, qu'il transforme en glucose.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

GLUCAGON (glucagon pour injection, source ADNr) ne devrait pas être administré aux patients ayant une hypersensibilité connue à ce produit ou présentant un phéochromocytome (tumeur des glandes surrénales).

Ingrédient médicinal :

Glucagon (source ADNr)

Ingrédients non médicinaux importants :

Glycérine (dans le solvant), monohydrate de lactose et acide chlorhydrique (correcteur d'acidité).

Formes posologiques :

GLUCAGON (glucagon pour injection, source ADNr) est présenté sous forme de poudre accompagné d'un solvant.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

GLUCAGON ne doit être administré que si le patient est sans connaissance ou non réactif et qu'il ne peut pas prendre du glucose par voie orale. Le patient répond normalement dans les 10 minutes suivant l'injection intramusculaire. Si le patient ne répond pas dans les 10 minutes qui suivent l'injection, il faut lui faire une injection intraveineuse de glucose dès qu'une voie d'abord i.v. peut être établie.

Une fois que le patient a répondu au traitement, il faut lui donner des glucides par voie orale pour rétablir les taux de glycogène dans le foie et prévenir un nouvel épisode d'hypoglycémie.

Étant donné que le glucagon n'est pas ou est très peu efficace en présence d'inanition, d'insuffisance surrénale ou d'hypoglycémie chronique, du glucose par injection intraveineuse doit être administré pour le traitement de l'hypoglycémie dans ces cas.

AVANT d'utiliser GLUCAGON, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous jeûnez ou avez de faibles taux d'adrénaline, ou une hypoglycémie chronique ou de faibles taux de glycogène hépatique causés par une consommation excessive d'alcool;
- vous faites de l'hypoglycémie chronique;
- vous avez une tumeur des glandes surrénales;
- vous avez une tumeur qui sécrète de l'insuline;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- vous êtes allergique au glucagon, au lactose ou à la glycérine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments pouvant interagir avec Glucagon incluent :

- insuline
- indométhacine
- warfarine

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

<u>Dose habituelle</u> :

- Adultes : 1 mg/1 mL (1 unité/1 mL)
- **Enfants pesant plus de 20 kg :** 1 mg/1 mL (1 unité/1 mL)
- **Enfants pesant moins de 20 kg :** 0,5 mg/1 mL (0,5 unité/1 mL)

Les doses doivent être administrées par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

Remarque : L'acidose diabétique (hyperglycémie), tout comme l'hypoglycémie, peut entraîner le coma chez le diabétique. Dans ce cas, le patient ne répondra pas à l'administration du glucagon. Ces patients exigent les soins immédiats d'un médecin pour le traitement de l'acidose. Avertir immédiatement un médecin.

<u>Surdosage</u> :

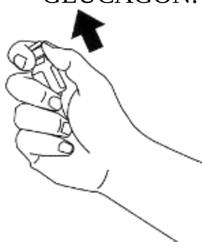
Des nausées, des vomissements, un relâchement de l'estomac et de la diarrhée pourraient être associés à un surdosage.

Si vous vous êtes injecté une dose trop élevée de GLUCAGON, contactez immédiatement le centre antipoison régional ou votre médecin, ou présentez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche.

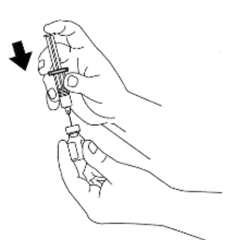
RECONSTITUTION DU GLUCAGON POUR INJECTION :

Remarque : Ne reconstituer GLUCAGON qu'au moment où l'urgence se présente. La date de péremption doit être vérifiée régulièrement et une nouvelle trousse doit être achetée à l'approche de cette date. Ne pas utiliser la trousse après la date indiquée sur la boîte. Administrer immédiatement GLUCAGON après l'avoir mélangé au solvant.

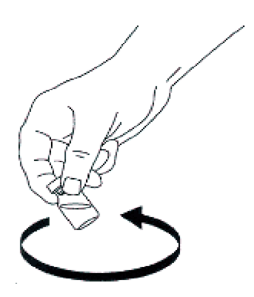
1. Enlever le capuchon en plastique de la bouteille de GLUCAGON.



2. Enlever la gaine de l'aiguille, et injecter tout le contenu de la seringue dans la bouteille de GLUCAGON. NE PAS ENLEVER LA BAGUE D'ARRÊT EN PLASTIQUE DE LA SERINGUE. Retirer la seringue de la bouteille.



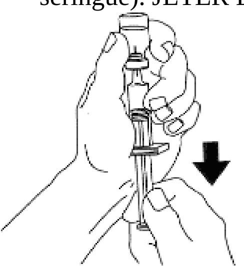
3. Agiter doucement la bouteille jusqu'à ce que GLUCAGON soit complètement dissous. UTILISER GLUCAGON UNIQUEMENT SI LA SOLUTION EST CLAIRE ET DE LA CONSISTANCE DE L'EAU.



ADMINISTRATION DE GLUCAGON

Utiliser la même technique que celle de l'injection d'insuline.

1. Utiliser la même seringue, tenir la bouteille à l'envers en s'assurant que le bout de l'aiguille reste dans la solution. Prélever toute la solution (trait de 1 mg sur la seringue) qui se trouve dans la bouteille. La bague d'arrêt en plastique empêche le piston de sortir de la seringue. Toutefois, si la tige du piston en plastique se sépare du bouchon de caoutchouc, il suffit de la réinsérer en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre.
2. La dose habituelle pour adultes est de 1 mg (1 unité). Pour les enfants de moins de 44 lb (20 kg), administrer ½ de la dose de glucagon pour adultes (0,5 mg); prélever la moitié de la solution dans la bouteille (trait de 0,5 mg sur la seringue). JETER LA SOLUTION INUTILISÉE.



INJECTER GLUCAGON IMMÉDIATEMENT APRÈS LA RECONSTITUTION EN SUIVANT LES DIRECTIVES CI-DESSOUS.

1. Nettoyer le point d'injection de la fesse, du bras ou de la cuisse avec un tampon imbibé d'alcool.
2. Introduire l'aiguille dans le gras au point d'injection nettoyé et injecter toute la solution de GLUCAGON. IL N'Y A AUCUN RISQUE DE SURDOSAGE. Appuyer légèrement au point d'injection et retirer l'aiguille. Placer un tampon imbibé d'alcool sur le point d'injection.
3. Mettre le patient sur le côté. Lorsqu'un patient inconscient se réveille, il risque de vomir. Le fait de mettre le patient sur le côté l'empêche de s'étouffer.

FAIRE MANGER LE PATIENT AUSSITÔT QU'IL SE RÉVEILLE ET QU'IL PEUT AVALER. Donner au patient un sucre rapide (comme une boisson gazeuse ou un jus d'orange sucré) et un sucre lent (comme des craquelins et du fromage ou un sandwich à la viande). Si le patient ne se réveille pas dans les 15 minutes, administrer une autre dose de GLUCAGONet AVERTIR IMMÉDIATEMENT UN MÉDECIN.

MISE EN GARDE : Une glycémie basse peut provoquer des convulsions.

Que faut-il dire à vos amis, à votre famille, à vos fournisseurs de soins ou à vos collègues

Votre médecin peut vous avoir prescrit GLUCAGON afin que vos amis ou votre famille puissent vous administrer l'injection si vous êtes subissez une hypoglycémie grave (perte de connaissance due à une glycémie trop basse) et ne pouvez pas prendre de sucre par la bouche. Assurez-vous qu'ils savent :

- Comment utiliser GLUCAGON et où il est conservé avant la survenue d'une situation d'urgence.
- Qu'ils doivent injecter GLUCAGON dans un muscle.
- Que vous devrez prendre une collation à forte teneur en sucre, comme des bonbons, des biscuits ou du jus de fruits, après avoir répondu au traitement (dès que vous serez en mesure de le faire). Cette étape est nécessaire parce que GLUCAGON épuise les réserves de glycogène. Une collation riche en glucides vous permettra de prévenir un nouvel épisode d'hypoglycémie.
- Qu'après avoir utilisé GLUCAGON, vous ou quelqu'un d'autre devrez contacter votre médecin ou professionnel de la santé. Vous devrez déterminer pourquoi vous avez eu un épisode d'hypoglycémie grave et comment éviter que cela ne se reproduise.

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, contactez un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional.

FFETS SECONDAIRES ET DIRECTIVES

GLUCAGON cause très peu d'effets indésirables sauf des nausées et des vomissements à l'occasion et des réactions allergiques généralisées.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet		**Consultez votre médecin ou votre pharmacien**		**Cessez le traitement et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien**
		Seulement en cas d'effets graves	**Dans tous les cas**	
Très rares (moins de 1 patient sur 10 000)	Nausées Vomissements Réaction allergique y compris urticaire, détresse respiratoire et hypotension)	√ √	 √	

Cette liste d’effets secondaires n’est pas exhaustive. Advenant un effet inattendu au cours du traitement par GLUCAGON, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez tous les médicaments hors de la portée des enfants.

GLUCAGON doit être conservé comme suit :

Avant la reconstitution : Avant la reconstitution, on peut conserver les fioles de GLUCAGON et les Hyporets pré-remplis de solvant à température ambiante (15 °C à 30 °C).

Solutions reconstituées : GLUCAGON doit être utilisé immédiatement après la reconstitution. **Jeter toute solution non utilisée.**

La date de péremption de ce médicament est imprimée sur l’emballage. Ne pas utiliser après la date de péremption.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

--

- **En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
  - **Par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou**
  - **par la poste au : Programme Canada Vigilance**
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[MC] Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez obtenir plus de renseignements, adressez-vous en premier lieu à votre médecin ou à votre pharmacien; vous pouvez également téléphoner à Eli Lilly Canada Inc. au 1-888-545-5972 ou visiter le site Web à www.lilly.ca.

L’information contenue dans la présente était à jour en date de la dernière révision figurant ci-dessous. Pour obtenir les renseignements les plus récents, veuillez consulter notre site Web ou communiquer avec nous directement.

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto (Ontario) M1N 2E8.

Vous pourriez avoir besoin de relire ce dépliant de conditionnement. Ne le jetez pas avant d’avoir terminé votre médicament.

Dernière révision : 15 juin 2012